

Munuaisen adenokarsinooma koiralla – kirjallisuuskatsaus ja tapausseelostus

Renal adenocarcinoma in a dog – Review and case report

YHTEENVETO

Munuaisen adenokarsinooma on koiralla yleisin munuaisen primaarikasvain. Munuaisen kasvaimet ovat koirilla useimmiten metastaseja. Primaarikasvaimet ovat harvinaisia. Ennen kliinisten oireiden havaitsemista kasvain on usein ehtinyt kasvaa melko suureksi ja lähettää etäpesäkkeitä. Oireena voi esiintyä verivirtsaisuutta, syömättömyyttä, väsymystä, laihtumista, oksentelua ja vatsaonteloperäistä kipua. Munuiskasvain saatetaan havaita vatsaontelon tunnustelussa massamaisena muutoksena. Vatsaontelon ultraäänitutkimus on ensisijainen tutkimusmuoto kasvaimen havaitsemiseksi ja levinneisyyden kartoittamiseksi. Diagnoosin varmistamiseksi vaaditaan kudospalan histopatologinen tutkimus. Ennen leikkausta on syytä tutkia rintaontelon röntgenkuvat keuhkojen etäpesäkkeiden varalta. Toispuolisen munuaiskasvaimen hoitona on munuaisen ja virtsanjohdinten kirurginen poistoleikkaus, jos kasvain ei ole lähettänyt etäpesäkkeitä. Keskimääräinen elin aika munuaisen adenokarsinooman poistoleikkauksen jälkeen on noin 2 vuotta. Kuvaamme onnistuneen munuaisen poistoleikkauksen koiran munuaisen adenokarsinooman hoitona.

SUMMARY

Renal adenocarcinoma is the most common primary tumour of the canine kidney. A typical renal tumour is a consequence of metastatic tumour whereas primary tumours are rare. By the time clinical signs are apparent, the primary tumour has often reached considerable size and may have metastasized. Clinical signs may include haematuria, anorexia, lethargy, weight loss, vomiting and abdominal pain. Primary renal tumour may present with a palpable abdominal mass. Abdominal ultrasonography is the foremost diagnostic tool for investigating the presence and extent of renal tumours. Histopathologic examination is required for diagnosis. Thoracic radiographs should be taken before surgery to detect pulmonary metastases. Nephroureterectomy is the treatment of choice for dogs with unilateral renal tumours that have not metastasized. Median survival time for renal adenocarcinoma is 2 years after kidney removal. We describe a case of canine renal adenocarcinoma with successful outcome after nephroureterectomy.

KIRJALLISUUSKATSAUS

Adenokarsinooman esiintyminen ja histopatologinen luokittelu

Primaarit munuaiskasvaimet ovat koiralla harvinaisia ja niiden osuus kaikista koiran kasvaimista on alle 2 %.¹⁻⁴ Yleisimpiä munuaiskasvaimia ovat adenokarsinoomat, joiden osuus munuaisen primaarikasvaimista on 49–65 %.^{2,4-6} Eniten munuaiskasvaimia esiintyy levinneen kasvainsairauden yhteydessä.⁷ Tyypillisimpiä koiran munuaiseen leviäviä kasvaimia ovat hemangiosarkooma, adenokarsinooma ja lymfooma.⁸ Munuaisen adenokarsinooma on pahanlaatuinen kasvain, joka on usein lähettänyt etäpesäkkeitä diagnoosihetkellä.

Munuaisen kasvaimet jaotellaan alkuperän mukaisesti munuaisparenkyymin ja munuaisaltaan epiteliaalisiin kasvaimiin, mesenkymaalisiin kasvaimiin ja sikiökautista alkuperää oleviin embryonaalisiin kasvaimiin.^{4,5} Noin 70 % munuaisen pahanlaatuisista kasvaimista on epiteliaalisia, 25 % mesenkymaalisia ja loput 5 % sikiökautista alkuperää.⁷ Eiteliaalisia kasvaimia ovat munuaisen adenokarsinoomat ja välimuotoisen epiteelin karsinoomat. Mesenkymaalisia kasvaimia ovat sarkoomat, kuten hemangiosarkooma, munuaissarkooma ja leiomyosarkooma. Sikiökautista alkuperää olevat kasvaimet ovat nefroblastoomia. Munuaisen lymfoomissa voi olla vaikea määrittää, onko kyse primaarista vai sekundaarisesta kasvaimesta.^{2,4} Munuaisissa esiintyy myös hyvänlaatuisia kasvaimia, kuten adenooma, hemangiooma, fibrooma, lipooma, papillooma, mesoblastinen nefrooma ja angiomyksooma.^{2,4,5,8,9}

Munuaisen adenokarsinooma on lähtöisin munuaisen kuorikerroksen munuaisnefronin epiteelisoluista.¹ Munuaisen adenokarsinoomat jaetaan histologisen kudostyyppin mukaan papillaarisiin, tubulaarisiin, kiinteisiin ja kystisiin sekä sytologian perusteella kromofobisiin, eosinofiilisiin ja kirkassoluisiin tai näiden kolmen sekoituksiin.⁸

Munuaisen adenokarsinoomaan sairastuvien koirien keski-ikä on noin 8 vuotta^{1,8} ikäjakaman vaihdella 3–15 vuoteen.^{1,6} Koska sekä ihmisillä että koirilla urokset ovat yliedustettuja, on epäilty, että miessukupuolihormonit voisivat vaikuttaa kasvaimen kehittymiseen.^{3,9} Rotukohtaista taipumusta ei ole raportoitu, mutta saksanpaimenkoirilla on todettu perinnöllistä munuaissyöpäoireyhtymää, johon liittyy monipesäkkeisiä onteloisia munuaisen

YDINKOHDAT

- Munuaisen adenokarsinooma on munuaisen kuorikerroksen epiteelisoluista peräisin oleva pahanlaatuinen kasvain.
- Primaariset munuaiskasvaimet ovat koiralla harvinaisia.
- Diagnoosi voidaan varmistaa ultraäänitutkimuksen ja kudospalan histopatologisen tutkimuksen avulla.
- Hoitona on munuaisen ja virtsanjohtimen kirurginen poisto, jollei kasvain ole lähettänyt etäpesäkkeitä.
- Ennuste riippuu kasvaimen histologisesta diagnoosista, mittojen lukumäärästä sekä levinneisyydestä.

Artikkeli tuli toimitukseen 12.10.2018.

adenokarsinoomia, kollageenia sisältäviä ihokasvaimia sekä narttukoirilla kohdun sileän lihaksen kasvaimia.¹⁰ Fenotyyppiltään samanlaista sairautta on todettu ihmisillä. Molemmilla lajeilla geneettinen muutos on samassa lokuksessa.¹

Tyypillisesti adenokarsinooma todetaan vain toisessa munuaisessa. Sen esiintymistodennäköisyys on yhtä suuri vasemmalla ja oikealla puolella. Pienellä osalla koirista adenokarsinooma voi esiintyä molemmissa munuaisissa.^{1,6,8} Keskimääräinen munuaisen adenokarsinooman suurin halkaisija oli Edmondsonin ym.¹ tutkimuksessa 7,1 cm vaihteluvälin ollessa 2–20,5 cm.

Etäpesäkkeet leviävät tyypillisesti verisuonten kautta takaonttolaskimoon, imusolmukkeisiin ja keuhkoihin.⁶ Diagnoosihetkellä 11–48 %:lla koirista todetaan röntgenkuvin havaittavia keuhkojen etäpesäkkeitä.^{1,2,5} Joissain tapauksissa kasvainsolut voivat tunkeutua vatsakalvon läpi ja levitä lisämunuaiseen.⁸ Munuaisen adenokarsinoomaan liittyviä etäpesäkkeitä on raportoitu keuhkoissa, maksassa, saman puoleisessa lisämunuaisessa, paikallisissa imusolmukkeissa, toisessa munuaisessa, vatsapaidassa, vatsakalvossa, palleassa, ihossa, sydämessä, aivoissa ja luustossa.^{1,5}

Munuaisen poistoleikkauksen jälkeen etäpesäkkeitä tai paikallista uusiutumista on havaittu keskimäärin 8,5 kuukauden kuluttua vaihteluvälin ollessa 1–23 kuukautta.¹

Oireet ja löydökset

Bryanin ym.⁵ mukaan tyypillisimmät omistajan kuvailemat oireet olivat verivirtsaisuus, ruokahaluttomuus, uupumus, laihtuminen, vatsaontelossa tunnettava massa, oksentelu, lisääntynyt juominen ja virtsaaminen, kipu sekä muuttunut käyttäytyminen. Adenokarsinoomaan on edellä mainittujen lisäksi kuvattu liittyvän syömättömyyttä, kiihtymistä, ripulia, virtsätietulehduksia, verta vatsaontelossa ja pyörtymistä.¹ Oireet ovat yleensä epäspesifisiä. Vatsaontelon massa on tunnettavissa 14–50 %:lla koirista.^{1-3,8} Munuaisten tunnistelussa voidaan havaita kipua.⁷ Joskus kasvain huomataan sivulöydöksenä muusta syystä tehdyssä ultraäänitutkimuksessa tai avoleikkauksessa.¹ Ontumista voi esiintyä adenokarsinoomaan liittyvien luustoetäpesäkkeiden tai hypertrofisen osteopatian yhteydessä.^{11,12}

Diagnostiset tutkimukset

Munuaisen adenokarsinoomassa ei ole todettu tyypillisiä löydöksiä hematologisissa tutkimuksissa tai seerumin biokemiallisissa määrittelyissä. Yleisesti eläinten munuaiskasvainten yhteydessä anemiamia voi esiintyä jopa puolessa tapauksista.⁸ Paraneoplastiseen syndroomaan liittyvää leukosytoosia,¹³ polysytemiaa,¹⁴ hypoglykemiaa¹⁵ sekä seerumin kalsiumpitoisuuden lisääntymistä¹⁶ on raportoitu liittyvän munuaisen adenokarsinoomiin. Paraneoplastinen erytropoietiniin (EPO) tuotanto saattaa aiheuttaa polysytemiaa. Koiran munuaisen T-solulymfomien yhteydessä on osoitettu sekä kasvainsolujen aikaansaamaa lisääntynyttä EPO:n tuotantoa että paikallisen hapenpuutteen aikaansaamaa EPO:n tuotantoa normaalin munuaissolujen ja verisuoniston kompression takia.¹⁷ On myös esitetty, että seerumin gammaglutamyyli-transferraasipitoisuuden (GGT) lisääntyminen ilman muiden maksaentsyymien, kuten alaniini-aminotransferraasin (ALAT) ja alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuuksien lisääntymistä, voisi viitata tietyn tyyppisiin munuaisepiteelin kasvaimiin, kuten proksimaalisesta munuaistiehyestä alkunsa saaneisiin adenokarsinomiin.¹⁸

Munuaiskasvainten yhteydessä virtsanäytteessä voi esiintyä verta, proteiineja

ja valkosoluja.⁵ Bryanin ym.⁵ mukaan 57 %:lla koirista havaitaan verivirtsaisuutta, 53 %:lla valkosoluvirtsaisuutta, 48 %:lla valkuaisvirtsaisuutta ja 36 %:lla virtsan tiheyden muuttumattomuutta eli munuaisten kyvyttömyyttä laimentaa tai väkevoidä virtsaa. Virtsanäytteessä voidaan myös satunnaisesti havaita kasvainsoluja.⁸

Munuaiskasvainta voidaan usein epäillä vatsaontelon röntgenkuvan perusteella. Röntgenkuvassa voidaan havaita suurentuneita lantion alueen imusolmukkeita, munuaisen koon kasvua ja luuston etäpesäkkeitä. Vatsaontelon ultraäänitutkimuksella saadaan tarkempaa tietoa munuaisen rakenteesta, kasvaimen sijainnista ja koosta sekä kasvaimen levinneisyydestä paikallisiin imusolmukkeisiin, takaonttolaskimoon ja lisämunuaiseen. Ennen leikkausta on suositeltavaa ottaa rintaontelon röntgenkuvat keuhkojen etäpesäkkeiden varalta. Erotusdiagnooseina munuaisen adenokarsinomalle vatsaontelon ultraäänitutkimuksessa ovat munuaiseen levinnyt pahanlaatuinen kasvain, munuaisen muu pahanlaatuinen primaarikasvain, munuaisen hyvänlaatuinen kasvain, munuaiskysta, munuaisaltaan tulehdus ja -laajentuminen sekä munasarjakysta tai munasarjakasvain. Munuaisten ja virtsateiden rakennetta ja toimintaa voidaan tutkia röntgenvarjoainetutkimuksen avulla. Diagnosoinnin apuna ja levinneisyyden kartoituksessa voidaan käyttää tietokonetomografiatutkimusta. Skintigrafiatutkimuksen avulla saadaan mitattua glomerulussuodoksen määrä (GFR) kummastakin munuaisesta.⁸ Diagnoosi tehdään kasvainnäytteen histopatologisen tutkimuksen avulla munuaisen poiston jälkeen. Suositeltavin menetelmä on avoleikkaus, jossa munuainen poistetaan kokonaisuena ja lähetetään patologisteen tutkimukseen.^{2,3,5} Molemmipuolisessa munuaiskasvainepäilyssä ja lymfoomaepäilyssä voi ultraääniohjauksessa otetusta neulanäytteestä olla hyötyä. Munuaisen kasvaimesta otetun ohutneulanäytteen avulla päästään diagnoosiin 73%:ssa tapauksista.¹⁹ Neulanäyte voi aiheuttaa paikallista verenvuotoa, verivirtsaisuutta ja kasvaimen leviämisen neulanpistoreiästä, joten sitä ei ensisijaisesti suositella toispuolisen munuaiskasvaimen diagnostiikassa.

Ennen munuaisen poistoleikkausta tulee munuaisten toiminta tutkia verinäytteen ja virtsanäytteen avulla sekä tarkastaa ultraäänellä jäljelle jäävä munuainen rakennepoikkeamien varalta. Munuaisten

toimintaa voidaan tutkia määrittämällä verestä kreatiniini- (KREA) ja ureapitoisuus (UREA) sekä symmetrisen dimetyyliarginiiniin (SDMA) pitoisuus. SDMA on 89 % herkempi testi kroonisen munuaissairauden toteamiseksi koiralla kuin KREA. SDMA-pitoisuuden kohoaminen havaitaan keskimäärin 10 kuukautta aiemmin kuin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen.²⁰ Lisäksi sekä UREA- että KREA-pitoisuuksiin vaikuttaa kehon rasvaton massa, johon puolestaan vaikuttaa koiran ikä ja sukupuoli. SDMA-pitoisuudella ei ole havaittu yhteyttä kehon rasvattomaan massaan, joten se on parempi munuaistoimintaa kuvaava biomarkkeri.²¹ Virtsanäyte tutkitaan proteiinivirtsaisuuden, verivirtsaisuuden ja tulehdusmuutosten varalta sekä määrittään virtsan suhteellinen tiheys.

Hoito ja ennuste

Jos primaari toispuolinen munuaiskasvain ei ole lähettänyt etäpesäkkeitä, hoitona on munuaisen ja virtsanjohtimen kirurginen poisto.^{3,7} Ennuste leikkaushoidolle on hyvä. Narttukoirilla vasen munasarja saatetaan joutua poistamaan vasemman munuaisen poiston yhteydessä munasarjalaskimon ja munuaislaskimon yhtymisen takia. Munuaisen lymfooman hoitona on solusalpaajahoido.⁷

Ennuste riippuu kasvaimen tyyppistä ja leviämisestä.^{1,22} Eloonjäämisajan keskiluku (MST, median survival time) munuaisen adenokarsinoomalle oli Edmondsonin ym.¹ tutkimuksessa 24 kuukautta ja Carvalhon ym.²² tutkimuksessa 18 kuukautta. Kirkassoluinen adenokarsinooma lyhentää MST:tä 87 vuorokauteen. Pidentynyttä eloonjäämisaikaa on raportoitu monilokeroisissa kystisissä adenokarsinoomissa, mutta pienen otoskoon vuoksi tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä.¹ Merkittävä ero eloonjäämisajalle saatiin Edmondsonin ym.¹ tutkimuksessa kasvaimen mitosi-indeksi (MI) perusteella. MST oli 1184 vuorokautta kun kasvaimen MI oli alle 10, 452 vuorokautta MI:n ollessa 10–30 ja 187 vuorokautta MI:n ollessa yli 30. Tutkimuksessa havaittiin myös, että verivirtsaisuus ja kuihtuminen laskivat sekä kokonais- että kasvaintyyppille ominaista eloonjäämisennustetta merkittävästi.¹ Carvalhon ym.²² tutkimuksessa puolestaan havaittiin, että kasvaimen COX-2-immunoreaktiivisuus vaikutti merkittävästi eloonjäämisaikaan. MST oli 1176 vuorokautta immunohistokemiallisen luokan (IHS, immunohistochemical score) ollessa

alle 3 ja 420 vuorokautta IHS:n ollessa yli 3. Tutkimuksen mukaan ennusteeseen vaikuttavat IHS:n lisäksi kasvaimen levinneisyys diagnoosihetkellä, histopatologinen alatyyppe, mitoosi-indeksi sekä kasvaimen tunkeutuminen ympäröiviin kudoksiin ja verisuoniin.²²

Yksittäisten raporttien mukaan solusalpaajahoidoilla ei ole saavutettu merkittävää lisäystä eloonjäämisen nusteeseen koiran munuaisen adenokarsinoomassa.^{1,5,22} Ihmisten munuaisen adenokarsinoomissa vaste solusalpaajahoidoille on ollut huono. Ihmisten levinneen munuaissyövän hoitoon on käytössä useita kohdistettuja lääkkeitä, kuten tyrosiinikinaasin estäjiä, anti-VEGEF-vasta-aine ja proteiinikinaasin estäjiä, joita kutsutaan usein mTOR-estäjiksi. Näiden avulla on saatu pidennettyä eloonjäämisaikaa. Koirilla näiden käytöstä ei ole tehty tutkimusta.²²

TAPAUSSELOSTUS

Espoon eläinsairaalaan tuotiin jatkokutkimuksiin 8-vuotias cavalier kingcharlesinspanielinarttu, jolla oli esiintynyt muutaman päivän ajan liikkumis- ja hypäämishaluttomuutta sekä tärinää. Lähettävä eläinlääkäri oli edellisenä päivänä tehdyssä yleistutkimuksessa tuntenut suurehkon massamaisen muutoksen vatsaontelossa. Ruumiinlämpö oli ollut 39,6 °C eli hieman koholla. Vatsaontelosta otetussa röntgenkuvassa oli havaittu vasemman munuaisen alueella iso pyöreä massamainen muutos. Potilaalta oli tutkittu verinäytteistä hematokriitti, valkosolujen kokonaismäärä, munuais- ja maksa-arvot, proteiinit, kalsium, fosfori, verensokeri sekä elektrolyytit. Tutkitut veriarvot olivat olleet viitearvojen rajoissa.

Espoon Eläinsairaalassa tehdyssä yhteistutkimuksessa koira liikkui normaalisti eikä aristanut selkärangan ja jalkojen tunnustelua tai taivuttelua. Vatsaontelon tunnustelussa havaittiin aristusta ja vatsamunuaisten alueella oli tunnettavissa massamainen muutos. Sydän- ja hengityssäänne olivat normaalit, samoin ruumiinlämpö. Tunnusteltavissa olevat imusolmukkeet olivat kooltaan normaalin rajoissa.

Ultraäänitutkimuksessa havaittiin vasemman munuaisen etuosan alueella ydinkerroksen laajentumaa ja siihen mahdollisesti liittyvä pyöreä nestesisältöinen muutos, joka oli halkaisijaltaan noin 7 cm. Muutoksen epäiltiin olevan munuaiskysta.

Ultraäänitutkimuksessa ei voitu poissulkea munasarjakystan mahdollisuutta. Oikea munuainen oli kooltaan ja rakenteeltaan normaali. Vatsanpeitteiden läpi ultraäänihajauksessa otetussa virtsanäytteessä havaittiin sauva- ja kokkibakteereita, epiteelisoluja sekä valkosoluja. Virtsan suhteellinen tiheys oli 1.013 ja pH 9. Liuskatestissä ei havaittu proteiinia. Virtsanäytteen löydökset viittasivat bakteeriperäiseen virtsarakontulehdukseen. Myöhemmin valmistuneessa virtsan bakteeriviljelyssä todettiin *Escherichia coli*.

Munuaismuutoksen ensisijainen diagnoosi oli munuaiskysta, mutta myös munasarjakystaa pidettiin mahdollisena. Tutkimuslöydösten ja omistajan kanssa käydyn keskustelun perusteella päädyttiin vatsaontelon avausleikkaukseen, joka tehtiin seuraavana päivänä. Koira sai anestesian esilääkkeenä levometadonia (L-Polamivet 2,5 mg/ ml injektio, Intervet International) 0,2 mg/ kg lihaksensisäisesti. Anestesian induktioon käytettiin laskimonsisäisesti propofolia (Propovet Multidose 10 mg/ ml injektio, Abbott) 4 mg/ kg ja midatsolamia (Midazolam Hamel 5 mg/ ml injektio, Hameln Pharmaceuticals) 0,3 mg/ kg. Endotrakeaali-intubaation jälkeen anestesiaa ylläpidettiin 3–3,5-prosenttisella sevofluraani-happiseoksella (SevoFlo inhalaatiohöyry, Abbott Laboratories). Leikkausvalmistelujen aikana potilaalle annettiin laskimonsisäisesti kefatsoliini-antibioottia (Kefzol 100 mg/ ml injektio, Eurocept BV) 22 mg/ kg ja antibiootin antaminen toistettiin leikkauksen aikana 2 tunnin kuluttua. Vatsan keskilinja puudutettiin nahanalaisesti bupivakaiinilla (Bicain 5 mg/ ml injektio, Orion Pharma) 1 mg/ kg. Leikkauksen aikana potilas sai laskimonsisäistä kristalloidinesteytystä (Ringer-Acetate, Fresenius Kabi) 10 ml/ kg tunnissa ensimmäisen tunnin ajan ja tämän jälkeen 5 ml/ kg tunnissa leikkauksen loppuun asti. Suonensisäistä nesteytystä jatkettiin leikkauksen jälkeen 3 ml/ kg tunnissa 3 tunnin ajan. Leikkauksen aikana potilaalle annettiin kivun hallintaan fentanylä (Fentanyl 50 µg/ ml injektio, Janssen-Cilag Oy) 3 µg/ kg laskimonsisäisesti noin 20 minuutin välein vasteen mukaan yhteensä viisi kertaa. Verenpainetta seurattiin leikkauksen aikana 3 minuutin välein ulkoisella verenpaineen mittauksella. Munuaisen poiston jälkeen keskiverenpaine laski 70 mmHg:stä 55 mmHg:iin. Koiralle annettiin laskimonsisäinen kristalloidibolus 8 ml/ kg 5 minuutin aikana, jonka jälkeen

keskiverenpaine nousi takaisin 65 mmHg:iin. Anestesia sujui ongelmitta.

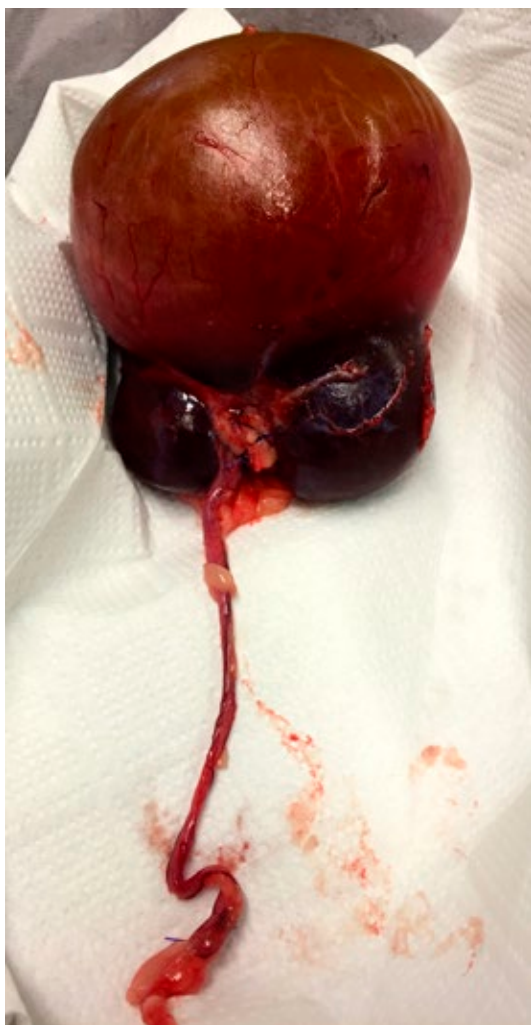
Vatsaontelo viillettiin auki keskilinjasta miekkalisäkkeestä taaksepäin lähes häpyluun etureunaan asti. Vasenta munuaista peittävässä vatsakalvossa havaittiin verenpurkauksia. Vasemmasta munuaisesta havaittiin laaja kystinen muutos, joka oli halkaisijaltaan noin 7 cm. Muu munuaiskudos vaikutti silmämääräisesti normaalilta. Muissa vatsaontelon elimissä ei havaittu muutoksia. Vasen munasarja vaikeutti pääsyä leikkausalueelle munuaisen kanssa yhteisen verisuonituksen takia, joten se jouduttiin poistamaan ennen munuaisen poistoa. Munasarjakudos puudutettiin lidokaiinilla (Lidocain 20 mg/ ml injektio, Orion Pharma) 1,5 mg/ kg paikallisesti ennen munasarjojen poistoa. Munasarjaligamentit ja verisuonet poltettiin kudossuoliolaitteella (marSeal, KLS Martin). Oikea munasarja poistettiin samassa leikkauksessa. Tämän jälkeen vasemman munuaisen ligamentit irroteltiin kudossaksilla ja monopolaaripoltolla. Vatsakalvoa avattiin kudossaksilla ja irroteltiin tylopästä munuaisen ympäriltä. Munuaislaskimo ja -valtimo eroteltiin tylopästä ja molemmat ligatoitiin erikseen polydioksanonilangalla (MonoPlus 3-0, BBraun). Takaonttolaskimon ja aortan puoleiset verisuonten päät ligatoitiin kaksinkertaisella ligatuuralla ja munuaisen puoleiset päät yhdenkertaisella ligatuuralla. Ligatoidut verisuonet katkaistiin keskeltä ja munuainen irroteltiin tylopästä alustastaan. Leikkausalue tarkastettiin verenvuotojen varalta. Munuaisen puoleinen osa virtsanjohdinta irrotettiin alustastaan virtsarakon tasolle asti varovaisesti vetämällä. Virtsanjohdin ligatoitiin virtsarakon vierestä samalla langalla kuin verisuonet ja katkaistiin ligatuuran etupuolelta. Virtsanjohtimen katkaisun jälkeen virtsanjohdin vapautettiin vetämällä se munuaisen mukana vatsakalvontakaisesta tilasta. Vatsaontelo suljettiin kolmessa kerroksessa: linea alba jatkuvalla ompelalla polydioksanonilangalla (MonoPlus 2-0, BBraun), ihonalaiskerros jatkuvalla ompelalla glykonaattilangalla (Monosyn 3-0, BBraun) ja iho napinläpiompeleella polyamidilangalla (Dafilon 3-0, BBraun). Haavan päälle laitettiin haavateippi. Koira toipui anestesiasta ongelmitta.

Leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon käytettiin buprenorfiinia (Vetergesic vet 0,3 mg/ ml injektio, Alstoe) 0,015 mg/ kg laskimonsisäisesti kerta-annoksena. Lääke annettiin 3 tunnin kuluttua esilääkkeenä

käytetyn levometadonin annosta. Kotona aloitettiin tulehduskipulääke meloksikami (Metacam 1,5 mg/ ml oraalliliuos, Boehringer Ingelheim Vetmedica) 0,1 mg/ kg suun kautta kerran päivässä 5 päivän ajan sekä havaitun virtsatietulehduksen takia antibiootti amoksisilliini-klavulaanihappo (Synulox 200 mg tabletti, Zoetis) 22 mg/ kg suun kautta kahdesti päivässä 10 päivän ajan.

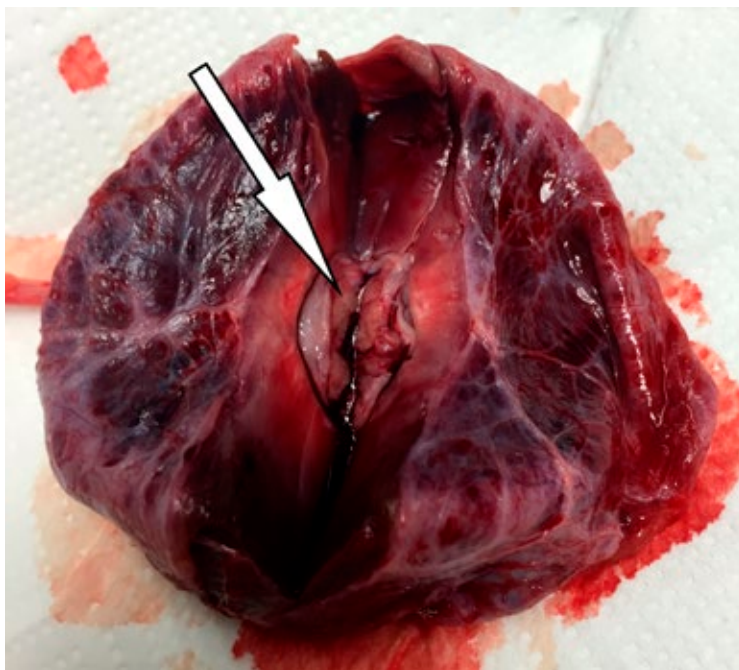
Poistetun munuaisen ventrolateraali-pinnalla oli noin 7 cm halkaisijaltaan oleva kystinen muutos (kuva 1), jonka kapseli ulottui silmämääräisesti munuaisen ydin-kerrokseen asti. Muuten munuaisen koko ei poikennut oikeasta munuaisesta. Munuaisallas oli laajentunut ja muuttuneen näköinen (kuva 2). Myös virtsanjohdin oli laajentunut. Munuaisen reunaosissa ei havaittu muutoksia. Kystan sisältämä erite oli tummankeltaista aavistuksen vihertävää ja sameaa. Eritteen mikroskooppisessa tutkimuksessa havaittiin runsaasti bakteereita ja muutamia jyväslierioita. Liuskatestissä havaittiin normaalia enemmän proteiinia ja verta.

Poistettu munuainen lähetettiin kokonaisena, kuorikerros viillettyinä noin 1 cm välein, 10-prosenttiseen puskuroituun formaliiniliuokseen pakattuna histopatologista tutkimusta varten IDExX:n laboratorioon Saksaan. Tutkimuksessa munuaisesta havaittiin tulehdussoluja sisältävää eritettä munuaisaltaan ja virtsanjohtimen alueella. Munuaisaltaan alueella oli kohtalaista sidekudoksen ja verisuonten liikakasvua. Virtsanjohtimen epiteelissä havaittiin kohtalaista liikakasvua. Tutkitu munaiskudoksen osa oli kauttaaltaan täynnä monilokeroisia alueita, jotka sisälsivät kasvainmaista solukkoa pieninä epäsäännöllisinä nystyinä ja ryhminä. Solut olivat muodoltaan monikulmaisia ja solulima oli kohtalaisen eosinofiilista. Solujen ja tuman koon vaihtelu oli lievää tai kohtalaista. Näytteessä havaittiin satunnaisia solunjakautumisia ja kaksitumaisia soluja. Kystisiin rakenteisiin liittyi kohtalaista sidekudoksen liikakasvua ja seassa todettiin lievää monipesäkkeistä imusoluista ja plasmasoluista koostuneen tulehduseritteen tunkeutumista. Näytteessä esiintyi pesäkemäisiä verenvuotoja. Munuaisen morfologisenä diagnoosina oli munuaisen adenokarsinoma, joka oli mahdollisesti eosinofiilista tyyppiä. Muutos todettiin pahanlaatuiseksi ja eläintä suositeltiin seuraamaan etäpesäkkeiden varalta. Lisäksi munuaisessa todettiin krooninen kohtalai-



KUVA 1 FIGURE

Kystinen muutos poistetussa munuaisessa.
A cystic renal lesion.



KUVA 2 FIGURE

Laajentunut munuaisallas (nuoli) ja kystan ulottuminen munuaisen ydinkerrokseen havaittiin munuaisen halkaisun jälkeen.
Macroscopic specimen after a sagittal incision on the kidney wall showed hydronephrosis (arrow) and a cystic epithelium extending to medulla.

sesta voimakkaaseen oleva munuaisaltaan tulehdus ja virtsanjohtimessa monipesäkkeinen lievistä kohtalaiseen oleva tulehdus.

Koira toipui leikkauksesta hyvin. 2 viikon kuluttua tikkien poiston yhteydessä kontrolloitiin munuaisarvot eikä niissä havaittu muutoksia. Haava oli siisti ja koiran vointi erinomainen. Samalla käynnillä otettiin myös rintaontelon röntgenkuvat etäpesäkkeiden varalta. Keuhkoissa ei havaittu etäpesäkkeisiin viittaavia muutoksia. Seuraava kontrollikäynti oli 3 kuukauden kuluttua leikkauksesta. Käynnillä tehtiin vatsaontelon ultraäänitutkimus ja rintaontelon röntgentutkimus sekä tutkittiin seerumin biokemialliset määritykset verinäytteestä. Vatsaontelon tutkimuksessa pernaassa havaittiin pieni heikkokaikui-nen pyöreä alue. Vatsaontelon ultraäänitutkimuksessa tai rintaontelon röntgentutkimuksessa ei havaittu suurentuneita imusolmukkeita tai muuta etäpesäkkeisiin viittaavaa. Seerumin biokemialliset muut-

tujat olivat viitearvojen rajoissa.

6 kuukauden kuluttua leikkauksesta koiran vointi oli edelleen hyvä ja pernan muutos oli hävinnyt. Kontrollikäyntejä jatkettiin noin puolen vuoden välein. Reilun vuoden kuluttua munuaisen poistoleikkauksesta koiralta poistettiin maitorauhaskasvain, joka osoittautui ensimmäisen asteen adenokarsinoomaksi. Myöhemmin, lähes 3 vuoden kuluttua munuaisen poistoleikkauksesta, koiralta poistettiin hyvänlaatuisen maitorauhasen adenooma. Artikkelin kirjoitushetkellä munuaisen poistoleikkauksesta on kulunut lähes 3 vuotta ja koiran vointi on edelleen hyvä eikä etäpesäkkeitä ole havaittu.

POHDINTA

Koiran ikä, oireet ja löydökset sopivat hyvin munuaisskasvaimen. Koira oli leikkaushetkellä 8-vuotias, mikä on munuaisen adenokarsinooman kes-

kimääräinen esiintymisikä.^{1,8} Koiran väsymys ja vatsaonteloperäinen kipu sekä vatsaontelon tunnistelussa havaittu massamainen muutos ja tunnisteluarkuus ovat munuaisskasvainten kuvattuja oireita ja löydöksiä.^{1-3,6} Kuume liittyi todennäköisesti munuaisaltaan tulehdukseen. Poistettu kasvain oli kooltaan 7 cm, mikä on Edmondsonin ym.¹ tutkimuksen keskiarvoa.

Ennen leikkausta tutkituissa veriarvoissa ei havaittu viitteitä anemiasta. Myöskään paraneoplastiseen syndroomaan liittyvää leukosytoosia, hypoglykemiaa, polysyttemiaa tai seerumin kalsiumpitoisuuden lisääntymistä ei havaittu. GGT-arvoa ei tutkittu. UREA ja KREA olivat viitearvojen rajoissa. SDMA-testiä ei ollut vielä saatavilla.

Virtsan pH oli 9, suhteellinen tiheys 1.013 eikä liuskatestissä havaittu proteiinia. Munuaisten toimintakyky arvioitiin riittäväksi eikä tarkempaa virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhdetta määritetty ennen

leikkausta. Kohtalaisesti konsentroituneen virtsan ja kohonneen pH:n oletettiin olevan seurausta virtsarakontulehduksesta. Pelkkä virtsan proteiinipitoisuuden määrittäminen ei ole kovin herkkä eikä tarkka testi, ja siihen voi vaikuttaa virtsan väkevyys ja verivirtsaisuus. Virtsatietulehdus voi nostaa virtsan proteiinipitoisuutta. Virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde on syytä määrittää, jos munuaisten ultraäänitutkimuksessa havaitaan muutoksia tai eläimellä on kohonneet seerumin munuaisarvot.

Koiralla todettiin komplisoitumaton bakteeriperäinen virtsarakontulehdus, joka todennäköisesti oli seurausta kasvaimen aikaansaamasta munuaisaltaan ja virtsanjohtimen tulehduksesta. Virtsatietulehdus on kirjallisuudessa kuvattu munuaisen adenokarsinomaan liittyvänä löydöksenä.¹ Koiralle annettiin antibioottia ennen leikkausta ja leikkauksen aikana. Kasvaimen poiston jälkeen kasvaimen nestekystasta otetussa näytteessä havaittiin runsaasti bakteereja. Bakteeriperäisen virtsarakontulehduksen ja poistetuissa munuaisissa havaitun munuaisaltaan ja virtsanjohtimen tulehduksen takia antibioottikuuria jatkettiin kotona 10 päivää leikkauksen jälkeen. Eviran mikrobilääkesuosituksen²³ mukaan koiran virtsatietulehduksissa tulee tutkia rakkopunktiolla otetun virtsanäytteen bakteeriviljely ja herkkyysmäärittäminen heikentyneen resistenssitilanteen takia. Komplisoitumattoman virtsatietulehduksen suositeltu antibiootitihoidon pituus on noin 7 vuorokautta, joten hieman lyhyempi antibioottikuuri olisi todennäköisesti riittänyt.

Munuaisen poiston jälkeen keskiverenpaine laski ja koiralle annettiin laskimonsisäinen kristalloidibolus. Leikkauksen jälkeen koira pidettiin laskimonsisäisessä kristalloidinedesteytyksessä kotiin lähtöön asti. Laskimonsisäistä kristalloidinedesteytystä suositellaan jatkettavaksi siihen asti, kunnes koira kykenee säilyttämään nestetasapainon juomalla.²⁴ Virtsaneritystä seurattiin puristamalla virtsarakko tyhjäksi leikkauksen jälkeen ja odottamalla virtsantuotannon käynnistymistä. Koira kotiutettiin 3 tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä.

Koiralle annettiin leikkauksen jälkeen suonensisäisesti buprenorfiinia, joka vaikuttaa muutaman tunnin ajan. Lisäksi koiralle aloitettiin tulehduskipulääke suun kautta. Leikkauksen jälkeinen kivunhallinta olisi ollut helpompi toteuttaa sairaalahoitossa. Omistajaa kehoitettiin ottamaan yhteyttä, jos koira vaikuttaa ki-

vuliaalta. Suomessa ei ole saatavilla suun kautta annettavia opioidikipulääkkeitä, joi- ta voisi määrätä kotiin koiran leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon. Epiduraalitalaan annetulla opioidikipulääkkeellä olisi saavutettu pidempi vaikutus kuin suonensisäisellä antotavalla. Koiralle olisi voitu laittaa fentanylia sisältävä kipulääkelaastari tai määrätä sille kotiin tramadolia annettavaksi tarvittaessa suun kautta kivunhallinnan tehostamiseksi.

Koiralle ei tehty rintaontelon röntgenkuvausta ennen leikkausta kasvaimen etäpesäkkeiden varalta, sillä tutkimusten ja kuvantamislöydösten perusteella epäiltiin ensisijaisesti munuaiskystaa tai munasarjakystaa. Tarkemmat keuhkokuvat kolmesta kuvaussuunnasta otettiin vasta jälkepäin tikkien poiston yhteydessä, kun histopatologinen diagnoosi munuaisen adenokarsinoomasta oli saatu. Mahdollisten etäpesäkkeiden havaitseminen ennen leikkausta on tärkeää, jotta turhilta toimenpiteiltä välttytään.

Eloönjäämisennusteet määritetään yleensä leikkauspäivästä eteenpäin.² Poistetun adenokarsinooman mitoitettuna aktiivisuus oli patologin lausunnon mukaan satunnaista eli todennäköisesti MI oli alle 10, jonka perusteella MST on Edmondsonin ym.¹ mukaan 3,2 vuotta. Koiralla ei havaittu verivirtsaisuutta tai kuihtumista, jotka tutkimuksen mukaan laskevat eloonjäämisennustetta merkittävästi. Koiran munuaisen poistoleikkauksesta on artikkelin kirjoitushetkellä kulunut lähes 3 vuotta, joten tapaus noudattaa tutkimuksen eloonjäämisennustetta.¹ Adenokarsinoma oli kystinen ja eosinofiilinen. Tämä tyyppi on hyvin harvinainen eikä sen vaikutusta eloonjäämisennusteeseen ole tutkittu. Kasvain ei ollut diagnoosihetkellä lähettänyt etäpesäkkeitä eikä se tunkeutunut verisuoniin tai ympäröiviin kudoksiin. Kasvaimen COX-2-immunoreaktiivisuutta ei tutkittu.

Koiralle ei aloitettu leikkauksen jälkeistä solusalpajahoitoa tehosta puuttuvan näytön takia. Koirilla ei ole tehty pro- tai retrospektiivista tutkimusta solusalpajahoitojen tehosta munuaisen adenokarsinoomassa.²² Tutkimus olisi vaikea toteuttaa tapausten harvinaisuuden takia. Tilannetta jäätin seuraamaan säännöllisillä kontrollikäynneillä, jolloin tutkittiin rintaontelon röntgenkuvat sekä tehtiin vatsaontelon ultraäänitutkimus. Omistajaa ohjeistettiin seuraamaan koiran vointia kotona ja ottamaan yhteyttä, jos oireita esiintyy.

Koiralla myöhemmin todettu maitorauhasen adenokarsinoma ei todennäköisesti liity munuaisen adenokarsinomaan, sillä maitorauhasen kasvaimet ovat tyypillisesti primaarikasvaimia. Etäpesäkkeitä muualla elimistössä ei todettu 3 vuoden seurannan kuluessa.

Munuaisen poistoleikkaukset kasvainsairauden takia ovat koirilla hyvin harvinaisia, koska primaareja munuaiskasvaimia esiintyy harvoin ja diagnoosihetkellä ne ovat usein ehtineet lähettää etäpesäkkeitä. Ennuste riippuu munuaiskasvaimen histopatologisesta diagnoosista ja munuaisen adenokarsinooman kohdalla etenkin histologisesta diagnoosista ja mitotoisien lukumäärästä sekä kasvaimen levinneisyydestä diagnoosihetkellä.^{1,22} Koiran iällä ei ole havaittu vaikutusta ennusteeseen munuaisen adenokarsinooman kohdalla,¹ mutta koiran ikä voi vaikuttaa omistajan leikkauspäätökseen. Koska munuaisen adenokarsinooman keskimääräinen esiintymisikä on 8 vuotta,^{1,8} saattavat omistajat päätyä palliatiiviseen hoitoon tai koiran eutanasiaan leikkaushoidon sijasta.

LÄHDEKIRJALLISUUS

1. Edmondson EF, Hess AM, Powers BE. Prognostic Significance of Histologic Features in Canine Renal Cell Carcinomas: 70 Nephrectomies. *Vet Pathol.* 2015;52:260-8.
2. Klein MK, Cockerell GL, Harris CK, Withrow SJ, Lulich JP, Ogilvie GK ym. Canine primary renal neoplasms: a retrospective review of 54 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1988;24:443-52.
3. Morrison WB. Cancers of the urinary tract. Kirjassa: Morrison WB, toim. *Cancer in dogs and cats: Medical and surgical management.* 2. painos. Jackson: Teton NewMedia; 2002. 545-54.
4. Baskin GB, De Paoli A. Primary renal neoplasms of the dog. *Vet Pathol.* 1977;14:591-605.
5. Bryan JN, Henry CJ, Turnquist SE, Jeff W, Tyler JW, Lip-tak JM ym. Primary renal neoplasia of dogs. *J Vet Intern Med.* 2006;20:1155-60.
6. Lucke VM, Kelly DF. Renal carcinoma in the dog. *Vet Pathol.* 1976;13:264-76.
7. Knapp DW, Mcmillan SK. Tumors of the urinary system. Kirjassa: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, toim. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology.* 5. painos. Saint Louis: WB Saunders; 2013. 572-82.
8. Meuten DJ, Meuten TLK, toim. Tumors of the urinary system. Kirjassa: Meuten DJ, toim. *Tumors in domestic animals.* Somerset: Wiley; 2016. 632-88.
9. Hayes HM Jr, Fraumeni JF Jr. Epidemiological features of canine renal neoplasms. *Cancer Res.* 1977;37:2553-6.
10. Lium B, Moe L. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the German shepherd dog: macroscopic and histopathologic changes. *Vet Pathol.* 1985;22:447-55.
11. Duffy DJ, Kendall AR, Thamm DH, Marolf AJ. What is your diagnosis? Renal adenocarcinoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2015;247:247-9.

12. Chiang YC, Liu CH, Ho SY, Lin CT, Yeh LS. Hypertrophic osteopathy associated with disseminated metastases of renal cell carcinoma in the dog: a case report. *J Vet Med Sci.* 2007;69:209-12.
13. Petterino C, Luzio E, Baracchini L, Ferrari A, Ratto A. Paraneoplastic leukocytosis in a dog with a renal carcinoma. *Vet Clin Pathol.* 2011;40:89-94.
14. Crow SE, Allen DP, Murphy CJ, Culbertson R. Concurrent renal adenocarcinoma and polycythemia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995;31:29-33.
15. Battaglia L, Petterino C, Zappulli V, Castagnaro M. Hypoglycaemia as a paraneoplastic syndrome associated with renal adenocarcinoma in a dog. *Vet Res Commun.* 2005;29:671-5.
16. Merrick CH, Schleis SE, Smith AN, Mallett CL, Graff EC, Johnson C. Hypercalcemia of malignancy associated with renal cell carcinoma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2013;49:385-8.
17. Durno AS, Webb JA, Gauthier MJ, Bienzele D. Polycythemia and inappropriate erythropoietin concentrations in two dogs with renal T-cell lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011;47:122-8.
18. Whitehead ML, Kettlewell PW, Koterwas BA. Elevated serum gamma-glutamyltransferase associated with canine renal adenocarcinoma. *Vet Rec.* 2012;170:362.
19. McAloney CA, Sharkey LC, Feeney DA, Seelig DM, Avery AC, Jessen CR. Evaluation of the diagnostic utility of cytologic examination of renal fine-needle aspirates from dogs and the use of ultrasonographic features to inform cytologic diagnosis. *J Am Vet Med Assoc.* 2018;252:1247-56.
20. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2016;30:794-802.
21. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Melen-dez LD, Jewell DE. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29:808-14.
22. Carvalho S, Stoll AL, Priestnall SL, Suarez-Bonnet A, Rassnick K, Lynch S ym. Retrospective evaluation of COX-2 expression, histological and clinical factors as prognostic indicators in dogs with renal cell carcinomas undergoing nephrectomy. *Vet Comp Oncol.* 2017;15:1280-94.
23. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira ja Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. Helsinki: Evira; 2016, 39-45.
24. Ragni RA, Moore AH. Kidney surgery. *Companion Anim.* 2013;18:16-24.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Karoliina Nyyssönen, ELL
Omaeläinsairaala Kuopio, Väliköntie 4,
70700 Kuopio

karoliina.nyyssonen@omaelainklinikka.fi

Artikkeli on osa kirjoittajan erikoistumistutkintoa.

Outi Vapaavuori, Prof, DECVS
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen
osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta,
Helsingin yliopisto